

DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

## Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19<sup>1</sup>

Extensão da administração da vacina Efluelda® -  
Grupo etário dos 80 e mais anos de idade

### SUMÁRIO EXECUTIVO

- Apesar da relativa escassez de dados nacionais sobre a magnitude e transcendência do impacto da gripe na saúde da população, no sistema de saúde e na economia, os dados internacionais apontam para que o risco de hospitalização e morte por gripe ou por patologias a ela associadas, está subavaliado, mas aumenta com a idade.
- Independentemente dessa escassez de dados, a disrupção que a gripe e as infeções respiratórias de um modo geral provocam anualmente no sistema de saúde, tanto ao nível dos cuidados de saúde primários, como hospitalares, é amplamente reconhecida.
- O problema da senescência do sistema imunitário nas pessoas mais idosas compromete o grau de proteção que as vacinas contra a gripe em uso em Portugal conferem a este grupo populacional, bem como a outros grupos mais vulneráveis.
- Existem alternativas de vacinação com o objetivo de minimizar este problema referido, que vão desde a utilização de outras vacinas contra a gripe (exemplos: dose elevada (HD – em inglês: *high-dose*), adjuvada, recombinantes) à vacinação de outros grupos etários, como as crianças, colhendo, assim, benefícios indiretos para os mais idosos.
- Há estudos na literatura que apontam para um benefício acrescido da vacina HD na população mais idosa, se bem que a maioria dos ensaios clínicos randomizados tenham sido realizados com a vacina trivalente HD. Mesmo considerando que é possível extrapolar que os resultados dos estudos efetuados com a vacina trivalente HD para a vacina quadrivalente HD, considera-se prudente aguardar pelos resultados de estudos de maior dimensão, específicos com esta vacina, em curso na Dinamarca e em Espanha, que permitirão uma análise desagregada por grupos etários mais robusta. As limitações na interpretação dos resultados dos estudos de efetividade vacinal comparativa disponíveis foram devidamente realçadas, aconselhando cuidado na sua interpretação.
- Será especialmente importante um detalhe maior no potencial impacto da vacina quadrivalente HD em diferentes grupos etários acima dos 60 anos.
- Por outro lado, grande parte dos estudos de impacto económico da utilização da vacina HD consideram ser de primordial importância o custo daquelas vacinas, o qual condiciona o seu custo-efetividade. A vacina quadrivalente HD é uma vacina segura e eficaz, cuja recomendação ao nível individual não levanta nenhuma reserva à CTVC.
- Relevamos também no entanto o facto de que as recomendações internacionais para uma utilização preferencial da vacina quadrivalente HD de modo universal em grupos etários mais avançados não são unânimes nem inequívocas.

Face ao exposto, a CTVC recomenda:

<sup>1</sup> Direção Geral da Saúde. “Despacho n.º 006/2023 de 16 de outubro do Subdiretor-Geral da Saúde” (2023).

1. A manutenção e priorização do uso da vacina quadrivalente HD em pessoas residentes em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI), iniciada na época 2022/2023;
2. O acompanhamento dos resultados dos ensaios clínicos randomizados internacionais e outros estudos de grande dimensão atualmente em curso;
3. A monitorização e avaliação dos resultados da administração da vacina HD em pessoas residentes em ERPI, nas épocas 2022/2023 e 2023/2024, cujos dados não estavam disponíveis na data de conclusão deste parecer;
4. A realização de outro tipo de estudos em Portugal que permitam uma melhor avaliação do impacto da vacina HD, de forma a orientar a eventual revisão das recomendações para o futuro.

## INTRODUÇÃO

A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC) foi questionada sobre a eventual extensão da administração da vacina quadrivalente de elevada dosagem contra a gripe sazonal para o grupo etário dos 80 e mais anos de idade em contexto comunitário, considerando que a mesma já é administrada às pessoas residentes em Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPI) desde a época 2022-2023.

É reconhecidamente aceite que a institucionalização de pessoas idosas, tanto pelo contexto ambiental em que estão inseridas, como pela sua particular vulnerabilidade, favorece a rápida disseminação da gripe e de outras infeções respiratórias, aumentando o risco da ocorrência de surtos, com o conseqüente aumento do risco de complicações e morte (2). Alguns estudos indicam ainda que o risco de infeção, hospitalização e morte por pneumonia ou gripe em pessoas institucionalizadas é particularmente elevado, aumentando com a idade dos residentes e na presença de comorbilidades, entre outros fatores (3). Sabe-se que o impacto da gripe, nomeadamente as hospitalizações que ocorrem por gripe ou por problemas de saúde relacionados com a gripe, varia com a idade. Num estudo realizado nos EUA entre 2011-2015, no qual foram comparados os riscos de hospitalização por gripe em pessoas com 65 ou mais anos de idade, analisado em diferentes grupos etários, os autores concluíram que a taxa de hospitalização aumentava com a idade, sendo no grupo etário dos 85 e mais anos cerca de cinco vezes superior à do grupo 65-74 anos (562-2651/100 000 pessoas *versus* 101-417/100 000 pessoas, respetivamente). Para além disso, os autores constataram ainda que o risco de pneumonia ou de óbito nos doentes mais velhos (85+) foi significativamente superior ao risco observado nos doentes com idades compreendidas entre os 65-74 anos (4).

Acresce ainda que existe evidência de que o impacto da gripe nas pessoas mais idosas está subavaliado. Num estudo de modelação matemática efetuado em 33 países com o objetivo de estimar o excesso de mortalidade por doenças respiratórias associadas à gripe, os autores concluíram que a taxa de mortalidade estimada por aquelas causas variou entre 4,0 e 8,8/100 000 pessoas, e que o risco de morrer por doença respiratória associada à gripe

era, nas pessoas com 75 e mais anos, cinco vezes superior ao observado no grupo 65-74 anos (5).

Parece, assim, existir evidência científica que justifique a aplicação de medidas de proteção com maior eficácia em pessoas institucionalizadas. E, de acordo com os resultados dos estudos acima referidos, pareceria também haver vantagem em alargar a mesma medida a pessoas mais idosas, independentemente do contexto institucional ou comunitário em que se encontrem inseridas.

A ponderação de uma nova estratégia de vacinação carece, no entanto, de uma avaliação cuidadosa da evidência científica existente, considerando as várias alternativas disponíveis para atingir o objetivo definido, bem como do cumprimento de um conjunto de critérios a ter em conta para a produção de recomendações sólidas sobre estratégias de vacinação, em respeito pelas recomendações internacionais sobre a matéria (6).

É esse processo de análise da questão colocada à CTVC que de seguida se desenvolve.

## ENQUADRAMENTO

A Direção-Geral da Saúde solicitou à CTVC que, na sequência de uma proposta de deferimento do pedido de comparticipação da vacina Efluelda®, vacina contra a gripe quadrivalente inativada de elevada dosagem (HD), se pronunciasse sobre a eventual expansão da utilização desta vacina contra a gripe sazonal, presentemente apenas administrada em residentes em ERPI, para o grupo de 80 e mais anos de idade ou para outros grupos etários ou de risco, em contexto comunitário.

## CRITÉRIOS A CONSIDERAR

### 1 – O problema

#### 1.1. Epidemiologia da gripe

- A gripe sazonal é uma infeção respiratória aguda causada pelo vírus influenza, que pertence à família Orthomyxoviridae. Existem 4 tipos de vírus influenza, tipo A, B, C e D, dos quais os mais relevantes para os seres humanos são os tipos A e B. Os vírus influenza A são ainda classificados em subtipos de acordo com as combinações da hemaglutinina e da neuraminidase. Atualmente circulam os vírus influenza dos subtipos A (H1N1) e A (H3N2), tendo este último uma maior gravidade. Os vírus influenza B não são classificados em subtipos, mas podem ser divididos em linhagens. Os vírus influenza tipo B atualmente em circulação pertencem à linhagem B/Victoria. Os vírus influenza B da linhagem Yamagata não são detetados desde 2020.
- O vírus influenza é transmitido de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias produzidas quando uma pessoa infetada tosse, espirra ou fala. O vírus influenza também pode ser transmitido por contato direto com superfícies ou objetos contaminados. O período de incubação da doença é geralmente de 1 a 4

- dias, mas pode variar de 1 a 7 dias. Existe um papel importante da transmissão assintomática na propagação do vírus.
- Os profissionais de saúde são especialmente importantes, no que à gripe diz respeito, pela maior exposição a que estão sujeitos, pela possibilidade de contágio de pessoas vulneráveis e também pelo seu papel importante na manutenção de resposta adequada dos sistemas de saúde em momentos de maior procura.
  - Em termos de transmissão, a gripe sazonal, à imagem de outros vírus respiratórios, transmite-se facilmente em locais com pouca ventilação e com elevada ocupação. Em climas temperados, as epidemias sazonais ocorrem principalmente durante o inverno, enquanto nas regiões tropicais a gripe pode ocorrer durante todo o ano, causando surtos de forma mais irregular.
  - A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o vírus influenza cause anualmente em todo o mundo cerca de 3 a 5 milhões de casos graves e entre 290 000 e 650 000 mortes. A maioria das mortes por gripe ocorre em crianças mais pequenas, em idosos e pessoas com doenças crónicas (7). Em 2022, a OMS reportou aproximadamente 650 000 casos graves de gripe e 300 000 mortes em todo o mundo. O número de casos e de mortes foi menor em anos mais recentes pelas medidas de controlo implementadas durante pandemia de COVID-19, que também dificultaram a transmissão dos vírus respiratórios.
  - Em Portugal, à semelhança do que acontece noutros países, os dados sobre gripe e sobre o seu impacto na saúde da população são escassos. O Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), através do Programa Nacional de Vigilância da Gripe, assegura a vigilância da gripe, monitorizando e descrevendo a atividade gripal, com base em dados de vigilância clínica e laboratorial. Os dados recolhidos num conjunto de redes de vigilância permitem calcular e acompanhar a incidência de síndrome gripal e infeção respiratória aguda e também, para além da vigilância das características do vírus circulante, estimar o impacto da gripe em enfermaria e em unidades de cuidados intensivos. Existem alguns dados publicados sobre excesso de hospitalizações associada à gripe, bem como dados sobre excesso de mortalidade por todas as causas. Um estudo realizado com dados das épocas 1998 a 2015, com o objetivo de estimar o excesso de hospitalizações por pneumonia e gripe em Portugal, concluiu que, em cada época de gripe, existiu um excesso médio de hospitalizações por pneumonia e gripe de  $19,4/10^5$ , sendo o excesso mais evidente em crianças com menos de 2 anos de idade e em pessoas com 64 ou mais anos (8). Num outro estudo realizado em Portugal com dados de 10 épocas de gripe, entre 2008 e 2018, com o objetivo de estimar o excesso de hospitalizações e de mortalidade associados à gripe, os autores concluíram que o número médio anual de hospitalizações associadas à gripe foi de 1 207, resultando numa taxa de hospitalização de  $11,6/10^5$ , e que a mortalidade por todas as causas e em todos os grupos etários associada à gripe foi de  $22,7/10^5$  (9).
  - De acordo com os últimos dados publicados pelo INSA no seu relatório sobre a época 2022-2023, a atividade gripal naquela época foi muito precoce comparativamente com as épocas pré-pandemia de COVID-19. Embora os dados atuais não sejam totalmente comparáveis com os das épocas anteriores à pandemia da COVID-19, esta epidemia de gripe teve uma baixa intensidade, quando comparada com épocas anteriores. O período epidémico terá ocorrido entre as

semanas 42/2022 (17 a 23 de outubro) e 01/2023 (02 a 08 de janeiro). Embora não se tenha observado uma ampla variação da incidência semanal de síndrome gripal e de gripe, o pico epidémico terá ocorrido por volta da semana 46/2022 (13 a 19 de novembro). O vírus da gripe do subtipo A(H3N2) foi o predominantemente detetado, em 77,9% dos casos de gripe, em circulação simultânea com o subtipo A(H1N1)pdm09 e influenza B/Victoria em 12,7% e 9,3% dos casos de gripe, respetivamente. Na Rede Portuguesa de Laboratórios para o diagnóstico da Gripe e Vírus Respiratórios, constituída por laboratórios dos hospitais do SNS, foram reportados 89 625 casos de infeção respiratória com avaliação laboratorial, dos quais 10 327 casos de gripe, na sua maioria associados ao vírus da gripe do tipo A (83%). Na população com idade superior a 64 anos o vírus da gripe foi detetado em 7,8% e 6,9% das amostras analisadas dos grupos etários 65-79 e  $\geq 80$  anos, respetivamente. Na vigilância da gripe em unidades de cuidados intensivos (UCI), foram reportados 72 casos de gripe na época de 2022/2023, tendo-se verificado a maior proporção de casos de gripe admitidos em UCI entre as semanas 45 e 50/2022. Destes, 47,2% tinham idade superior ou igual a 65 anos. A maioria dos doentes internados em UCI tinha uma doença crónica subjacente (81,9%) e em 7 casos (11,5%) foi reportado o óbito. Na vigilância da gripe em enfermarias, que decorreu na mesma época, foram reportados 100 casos confirmados laboratorialmente. 26% dos casos de gripe tinha idade igual ou superior a 65 anos. Os casos de gripe em pessoas com 85 ou mais anos representaram 14% dos casos reportados. Foram reportados 6 óbitos, 5 dos quais em casos com 85 ou mais anos de idade e 1 pertencente ao grupo etário 65-74 anos. Durante a época de gripe 2022/2023 observaram-se excessos de mortalidade por todas as causas em dois períodos. O primeiro, coincidente com o período epidémico de gripe em que se estimou um excesso de 1 423 óbitos, e o segundo, coincidente com um período de frio extremo com um excesso estimado de 536 óbitos. As mulheres e o grupo etários acima dos 85 anos de idade foram os grupos com maior impacto em ambos os períodos (10).

## 2. As estratégias de vacinação contra a gripe na Europa e em Portugal

- A vacinação anual contra a gripe é a medida de saúde pública mais efetiva na prevenção da doença e das suas complicações, principalmente nos grupos mais vulneráveis. No entanto, em 2012 a OMS reconheceu que as decisões sobre a utilização da vacina contra a gripe devem ser determinadas pela capacidade e recursos dos países (11).
- De acordo com o *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC), estima-se que, anualmente, o vírus influenza cause 40 a 50 milhões de infeções sintomáticas na União Europeia/Espaço Económico Europeu (EU/EEE) e que 15 000 a 17 000 pessoas morram prematuramente por causas atribuídas à gripe. Campanhas de vacinação mais efetivas poderão reduzir a circulação do vírus influenza e o seu impacto nas formas graves de doença e no sistema de saúde (12).
- Em 2009, o Conselho da União Europeia, recomendou que os seus estados membros adotassem as medidas necessárias para que na época sazonal de 2014/2015 os

grupos alvo, tais como idosos e pessoas com maior risco de doença grave, alcançassem a meta de 75% de taxa de cobertura vacinal contra a gripe.

- Cabe ao ECDC fortalecer boas práticas relacionadas com a vacinação, divulgar e monitorizar os programas de vacinação definidos e adotados pelos estados membros. O relatório do ECDC, de outubro de 2023, acima referenciado, atualizou as recomendações da vacinação sazonal de 2020/2021 nos diferentes países da EU/EEE, assim como as coberturas vacinais alcançadas.
- A vacinação das pessoas com 65 ou mais anos é recomendada em todos os estados membros, sendo que, nalguns países como a Alemanha, Itália, Grécia, Hungria, Islândia e Países Baixos a vacinação é recomendada a partir dos 60 anos. Contudo, nalguns países a vacinação é recomendada em idades ainda mais precoces: na Áustria, Bulgária e Estónia a vacina é recomendada a partir dos 18 anos
- Todos os estados membros recomendam a vacinação das pessoas com doenças crónicas que aumentem o risco de complicações associadas à gripe. Apesar das doenças crónicas para as quais se recomenda a vacinação não serem as mesmas em todos os países, as doenças respiratórias crónicas, doenças cardiovasculares, doença renal crónica, doenças metabólicas e imunodepressão estão incluídas nas recomendações de todos os estados membros. Com a exceção da Bulgária, todos os estados membros recomendam a vacinação das mulheres grávidas. Os profissionais de saúde são um grupo considerado de risco para a totalidade dos países, sendo que nalguns deles a recomendação depende da atividade desenvolvida. O grupo das crianças e adolescente é alvo de recomendação da vacinação num número expressivo de estados membros.
- De acordo com o mesmo relatório do ECDC, apesar de ter havido um aumento generalizado da taxa cobertura vacinal contra a gripe, a meta recomendada dos 75% não foi atingida na generalidade dos países. Em Portugal, de acordo com os dados publicados pela Direção-Geral da Saúde, desde a época 2021/2022 que se atingiu e ultrapassou a meta de cobertura vacinal nas pessoas com 65 ou mais anos de idade definida pela OMS.
- Em Portugal, a campanha de vacinação sazonal contra a gripe tem como objetivo maximizar a proteção das populações mais vulneráveis, com risco acrescido para doença grave e das suas complicações, bem como mitigar o seu impacto no sistema de saúde. Anualmente, a Direção-Geral da Saúde (DGS) atualiza e publica a norma da “Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono-Inverno”, definindo os grupos populacionais com risco acrescido de desenvolver doença grave ou que apresentam um risco acrescido de exposição ao vírus. Nessa norma são também definidas as vacinas que irão ser disponibilizadas para vacinação gratuita. Na Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono-Inverno 2023-2024 (13) a vacinação é recomendada e gratuita para:
  - Pessoas com idade igual ou superior a 60 anos;
  - Pessoas, com 6 ou mais meses de idade, que apresentem as patologias crónicas e condições abrangidas pela gratuitidade;
  - Grávidas;
  - Vacinação em determinados contextos, incluindo residentes, utentes e profissionais de estabelecimentos de respostas sociais, doentes e

- profissionais da rede de cuidados continuados integrados e reclusos nos estabelecimentos prisionais;
- Profissionais inseridos em determinados contextos de Saúde Ocupacional abrangidos pela gratuitidade .
- O alargamento da gratuitidade da vacina contra a gripe para a faixa etária dos 60 aos 64, introduzido na campanha para 2023-2024, teve como objetivo aumentar a adesão e a cobertura vacinal neste grupo etário para o qual a vacina era, anteriormente, apenas recomendada, alinhando os grupos etários abrangidos pela vacinação gratuita com a vacina contra a COVID-19. A vacinação gratuita ocorre no âmbito do SNS e das farmácias comunitárias (neste caso para as pessoas com 60 ou mais anos, e sem antecedentes de reação de hipersensibilidade ou reações adversas graves após vacinação anterior). A coadministração das vacinas contra a gripe e contra a COVID-19 continua a ser uma estratégia segura e efetiva, contribuindo para uma maior adesão à vacinação.
- Existem ainda definidos pela DGS grupos-alvo para os quais se recomenda a vacinação, independentemente da sua gratuitidade. Para as pessoas não abrangidas pela vacinação gratuita, a vacina contra a gripe é dispensada nas farmácias comunitárias através da prescrição médica.

### **3. As vacinas disponíveis em Portugal em 2023/2024**

- Para a época 2023-2024, estão disponíveis as vacinas contra a gripe quadrivalentes inativadas de dose estandardizada (Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra®), indicadas para adultos e crianças com 6 ou mais meses de idade.
- Estas vacinas são constituídas por vírus inativados que induzirão a secreção de anticorpos capazes de neutralizar o vírus da gripe. Esta resposta será dirigida para as estirpes do vírus a partir das quais a vacina foi produzida, para além de estirpes relacionadas. Desta forma, a composição destas vacinas é revista anualmente de forma que a sua ação seja dirigida para as estirpes do vírus que se prevê virem a estar em circulação.
- As vacinas Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra® contêm antigénios (hemaglutinina) da superfície do vírus influenza inativados de 4 estirpes: A/(H1N1),A/(H3N2) e duas estirpes das linhagens tipo B (B/(Victoria) e B/(Yamagata)). Estas vacinas apresentam-se em seringa pré-cheia na forma de suspensão injetável que contém 15 microgramas de cada um destes 4 antigénios (60 microgramas no total), sendo a sua administração por via intramuscular ou subcutânea profunda.
- A composição das vacinas Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra® foi definida em conformidade com as recomendações da OMS e UE para a época 2023-2024.
- Devido à senescência ou à deficiência do sistema imunológico, respetivamente, em doentes idosos ou indivíduos cujo sistema imunológico possa estar debilitado, a resposta imunológica induzida por estas vacinas pode ser inferior aquela observada na restante população incluída na indicação aprovada. Deste modo, a resposta imunitária protetora poderá não ser induzida de forma suficiente nesta população. A vacina Efluelda® (vacina quadrivalente inativada de dose elevada) está associada a uma resposta imunitária aparentemente mais robusta e é administrada gratuitamente a adultos residentes em ERPI ou mediante prescrição médica.. A

vacina Efluelda® contém igualmente antigénios das mesmas quatro estirpes incluídas nas vacinas Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra®, no entanto os antigénios de cada estirpe encontram-se na dosagem de 60 microgramas (dose total 240 microgramas). Desta forma, a vacina Efluelda® contém uma dose total de antigénio quatro vezes superior à apresentada pelas vacinas Influvac Tetra® e Vaxigrip Tetra®.

#### 4. As estratégias de vacinação alternativas

- Procurando responder ao problema da resposta imunitária deficitária, característico do avançar da idade, existem diferentes alternativas de vacinação contra a gripe: as que passam pela utilização de vacinas “reforçadas” e/ou as que passam pela vacinação complementar de outros grupos de risco para além dos idosos, por exemplo a vacinação das crianças. No entanto, a CTVS considera que essas diferentes estratégias alternativas ou complementares saem fora do âmbito do presente documento.
- As vacinas ditas “reforçadas”, que irão induzir uma resposta imunológica com melhor efeito protetor, podem ser as vacinas de elevada dosagem (HD), as vacinas com adjuvante ou as vacinas recombinantes. Em Portugal, as vacinas com adjuvante ou as vacinas recombinantes não estão comercializadas nem disponíveis para as campanhas de vacinação, mas em alguns países elas são recomendadas em alternativa às vacinas HD, para a vacinação de pessoas com 65 e mais anos de idade, independentemente do contexto em que se encontram.
- Em Portugal, a vacina quadrivalente inativada HD, Efluelda®, está comercializada sem comparticipação, podendo ser administrada mediante receita médica. Para além disso, é administrada gratuitamente a residentes em ERPI no âmbito da campanha de vacinação.
- Considerando apenas as vacinas atualmente disponíveis em Portugal, uma estratégia de vacinação complementar à atualmente em vigor, seria a sua utilização em pessoas de grupos etários mais elevados, como por exemplo as pessoas com 80 ou mais anos de idade, em contexto comunitário. Considerando que a redução da resposta imunitária às vacinas não é um processo exclusivo do envelhecimento, poder-se-ia equacionar também a utilização desta vacina de elevada dosagem noutros grupos de risco, nomeadamente em pessoas com imunodepressão. Como veremos de seguida, a generalidade dos estudos publicados foi efetuada em pessoas com 65 ou mais anos de idade, ou seja, apenas se considerou o seu potencial benefício em relação ao fator idade. Existem, no entanto, alguns estudos de avaliação da imunogenicidade e segurança da vacina inativada trivalente de HD em doentes oncológicos, doentes transplantados e em doentes portadores de doenças autoimunes. Os resultados destes estudos indicaram uma resposta imunitária superior naqueles doentes e uma segurança sobreponível, quando comparados com a vacina de dosagem standardizada (SD), realçando a necessidade de validação daqueles resultados com ensaios clínicos randomizados de maior dimensão (14). Foram realizados outros estudos de avaliação da efetividade da vacina HD noutros grupos de risco, nomeadamente em doentes hemodialisados, alguns deles com problemas metodológicos relevantes. Desde

2009 que nos EUA se vêm utilizando cada vez mais as vacinas HD, sendo prática comum a sua administração em utentes de clínicas de hemodiálise. Neste contexto, foi realizado um estudo de avaliação da efetividade vacinal comparativa da vacina HD em doentes hemodialisados contra mortalidade por todas as causas, hospitalização por pneumonia ou gripe e síndrome gripal. Os autores não encontraram benefício adicional da utilização da vacina HD versus a vacina SD em doentes hemodialisados em relação a nenhum dos *outcomes* estudados (15).

- Existem, pois, estratégias de vacinação diversas para responder ao problema da redução da resposta protetora das vacinas contra a gripe nos idosos, que passam pela utilização de diferentes vacinas ou até pela vacinação de diferentes grupos populacionais, por exemplo, as crianças.

## 5. Os benefícios e os riscos da estratégia de vacinação com a vacina inativada quadrivalente de elevada dosagem

- A eficácia da vacina quadrivalente HD contra a gripe sazonal apenas foi avaliada num ensaio clínico randomizado desenhado para avaliar a exequibilidade de um ensaio de eficácia de grande escala. Assim, a eficácia da vacina quadrivalente HD pode ser essencialmente inferida por extrapolação de dados de estudos com vacina trivalente HD, comercializada e em uso há já alguns anos, ou na sequência de dados de imunogenicidade, através de um mecanismo designado como *immunobridging*. Este mecanismo permite inferir a eficácia vacinal através da comparação de dados de imunogenicidade entre vacinas com formulações diferentes, evitando a necessidade de realização de ensaios clínicos, permitindo às entidades reguladoras a aprovação de vacinas contra a gripe sem constrangimentos de tempo e de recursos. Foi também esta abordagem a utilizada para a aprovação de novas vacinas contra a COVID-19 durante a pandemia(16).

### 5.1. Eficácia e Efetividade

- A comparação da eficácia e da efetividade entre vacinas contra a gripe, através do cálculo de medidas de eficácia e de efetividade relativas, levanta alguns problemas de interpretação dos resultados. Habitualmente, as estimativas de eficácia são geradas com base em ensaios clínicos randomizados e as estimativas de efetividade com base em estudos observacionais efetuados após a comercialização das vacinas. Para o seu cálculo e interpretação é fundamental conhecer a eficácia e a efetividade absoluta das vacinas que se pretende comparar. Ora, a eficácia das vacinas contra a gripe varia de estação para estação, dependendo do vírus circulante, do grau de concordância entre a vacina em uso e o vírus predominante e ainda de fatores relacionados com o hospedeiro. Para além disso, o efeito protetor da vacina em estudo depende, ainda, da maior ou menor especificidade do evento para o qual estamos a testar o efeito da vacina. Num estudo publicado em 2021, realizado com o objetivo de mostrar a dificuldade de interpretação dos valores de efetividade vacinal relativa (E<sub>Vr</sub>), os autores concluíram que o benefício adicional de uma vacina, estimado como E<sub>Vr</sub>, é inversamente proporcional ao valor da efetividade vacinal

- absoluta da vacina que utilizamos como comparador, pelo que se espera que o benefício da vacina a comparar seja mais elevado nos idosos, bem como em épocas em que a eficácia vacinal do comparador seja menor (17).
- O ECDC publicou em outubro de 2020 uma revisão sistemática sobre a **eficácia, efetividade e segurança** das novas vacinas contra a gripe sazonal, incluindo as vacinas HD, concluindo que, à data da publicação, a evidência resultante da comparabilidade entre as novas vacinas e as vacinas existentes era pouco robusta, devido ao reduzido número de estudos e à sua heterogeneidade clínica e estatística. Em relação aos estudos que incluíam vacinas HD, o ECDC considerou que o risco de vieses, de acordo com a ferramenta Cochrane de avaliação de risco, era pouco claro, tendo em conta a influência da fonte de financiamento dos estudos, nomeadamente a indústria, e a falta de informação sobre variáveis de confundimento, vieses de seleção e a omissão de dados (18).
  - Existem alguns estudos observacionais que comparam a efetividade da utilização da vacina quadrivalente HD com a vacina quadrivalente adjuvada, mas os dados disponíveis são escassos, apresentam resultados que indicam direções opostas e, duma forma geral, avaliam a proteção vacinal em relação a eventos de baixa especificidade, como por exemplo, gripe não confirmada laboratorialmente, internamento hospitalar e mortalidade por todas as causas, entre outros. Os vieses de seleção nos estudos de coorte são comuns e, se não forem corretamente controlados, podem originar estimativas exageradas dos benefícios vacinais (19).
  - A eficácia da vacina quadrivalente HD, por comparação com a vacina quadrivalente de dosagem standardizada (SD), ainda não foi avaliada em nenhum ensaio clínico desenhado com esse objetivo. Reconhecem-se os resultados do estudo de exequibilidade de um ensaio clínico randomizado e controlado realizado durante a época 2021-2022 em utentes com idades compreendidas entre 65-79 anos. Neste estudo, a taxa de hospitalização por influenza ou pneumonia foi de 0,2% no grupo que recebeu a vacina HD e de 0,4% no grupo que recebeu a vacina SD, conferindo uma EVr de 64,4% (IC 95%: 24,4-84,6%). Para a mortalidade por todas as causas (0,3% versus 0,7% dos indivíduos incluídos) a diferença de risco relativo foi de 48,9% (IC 95%: 11,5-71,3) (20). Dada a baixa incidência de eventos durante aquela época gripal, e intervalos de confiança das estimativas da EVr muito grandes, estes resultados não permitem demonstrar com segurança qual a superioridade da vacina quadrivalente HD em comparação com a vacina quadrivalente SD.
  - Dada a ausência de estudos robustos que comparem vacina quadrivalente HD com a vacina quadrivalente SD, avaliamos estudos que comparam vacinas trivalentes de diferentes dosagens. Num estudo que comparou a vacina trivalente HD com a vacina quadrivalente SD numa população de alto risco cardiovascular não foi demonstrado qualquer benefício da vacina HD para hospitalizações por doença cardiovascular ou doença respiratória nem para a mortalidade por todas as causas (21). Dados posteriores deste mesmo estudo também não permitiram confirmar um benefício na redução de risco cardiovascular frequentemente associado a episódios gripais (22). Estes resultados contrastam com os resultados de um ensaio randomizado efetuado nas épocas gripais de 2011-2013 em que se observou um benefício relativo da vacina trivalente HD de 24,2% (IC 95%: 9,6-36,5%) para infeção laboratorialmente confirmada (23). Foi também demonstrado, em ERPI, um benefício para as

- admissões hospitalares por causa respiratória da vacina trivalente HD (3,4% de admissões versus 3,9% em 6 meses,  $p=0.023$ ) (24).
- A **efetividade** vacinal com as várias vacinas disponíveis tem sido avaliada em estudos observacionais efetuados essencialmente nos Estados Unidos, Canadá e no Norte de Europa em que outras estratégias vacinais são utilizadas e com coberturas diferentes das atingidas em Portugal. Assim sendo, a efetividade vacinal tem de ser sempre interpretada tendo em consideração fatores como cobertura vacinal ou vacinação de outros grupos cuja proteção tem impacto nos indivíduos mais suscetíveis.
  - Num estudo que incidiu em adultos com mais de 65 anos, que comparou a efetividade de vacinas trivalentes (HD versus SD), observou-se uma redução na ocorrência de pneumonia nos 6 meses após administração das vacinas no grupo que recebeu vacina HD, mas não na mortalidade por todas as causas (25).
  - Apesar de a maioria dos estudos de avaliação da efetividade vacinal comparativa entre vacinas HD e SD indicarem superioridade da primeira em relação a eventos relacionados com a gripe, estudos de revisão sistemática indicam a necessidade de validar aqueles resultados na população e alargar os estudos a eventos de maior gravidade que, pela sua relativa raridade, exigem grupos populacionais de maior dimensão (26).
  - Numa revisão sistemática de estudos de avaliação da EVr da vacinação com vacinas contra gripe trivalentes HD e SD contra gripe, internamento hospitalar e morte em adultos com 65 ou mais anos de idade, os resultados indicaram haver benefício da utilização da vacina de elevada dosagem, independentemente da estirpe circulante e do grau de concordância antigénica com a vacina (27). Mais recentemente, numa atualização da revisão sistemática anteriormente efetuada, e que incluiu estudos realizados entre 2009 e 2022 em pessoas com 65 ou mais anos de idade, os mesmos autores concluíram que a vacina trivalente HD conferia melhor proteção do que a SD contra síndrome gripal, hospitalizações relacionadas com gripe, com doenças cardiovasculares, doenças cardiorrespiratórias e hospitalizações por todas as causas. Esta superioridade verificava-se em todos os grupos etários (65-74, 75-84, 75+ e 85+), independentemente da estirpe circulante e do grau de concordância antigénica com a vacina. Em relação à síndrome gripal, a EVr da vacina trivalente HD contra a SD foi semelhante nos diferentes grupos etários (21,1% no grupo 65-74, 21,9% no grupo 75-84 e 24,8% nos com 75 e mais anos de idade). Em relação à proteção conferida pela vacina HD contra hospitalizações relacionadas com gripe ou visitas ao serviço de urgência, os estudos analisados indicavam uma EVr crescente com a idade: 4,6% no grupo 65-74, 9,0% no grupo 75-84 e 14,9% no grupo dos 85 ou mais anos de idade (28).
  - Considerando que as diferentes vacinas terão eficácias diferentes em relação aos diferentes tipos e subtipos de vírus Influenza, foi feita uma revisão sistemática de estudos observacionais com metodologia de teste negativo, em contexto comunitário, para avaliação da EV por época sazonal e por subtipo de vírus, contra gripe confirmada por PCR, durante 10 épocas de gripe. Os autores concluíram que os valores da EV contra os vírus B, A(H1N1)pdm09 e A(H3N2) foram muito heterogéneos e alguns sem significado estatístico. Para além dos resultados globais, concluíram também que os dados relativos a utentes com 60 ou mais anos de idade

eram menos bons, particularmente em relação ao A(H3N2) e muito variáveis de época para época (29).

- Existe uma quantidade expressiva de estudos de efetividade vacinal realizados em ambulatório e em contexto de institucionalização, permitindo analisar as vantagens de utilizar uma ou outra estratégia vacinal em diferentes contextos. São, no entanto, escassos, os estudos em que a análise dos dados seja efetuada não só no grupo etário dos idosos ( $\geq 65$  anos) como um todo, mas desagregada em diferentes grupos etários, impedindo a avaliação dos benefícios diferenciados por idade.

## 5.2. Imunogenicidade e Segurança

- A vacina Efluelda® não deve ser administrada a indivíduos que tenham demonstrado hipersensibilidade a qualquer um dos componentes desta, incluindo excipientes (cloreto de sódio, fosfato de sódio, octoxinol-9), sendo importante realçar a eventual presença de resíduos de ovo, nomeadamente ovalbumina e proteínas de galinha.
- Tal como qualquer outra vacina, a vacina Efluelda® também induz reações adversas, embora estas sejam variáveis entre indivíduos.
- O perfil de segurança da vacina Efluelda® foi definido com base em dois ensaios clínicos (QHD00013 e QHD00011), os quais envolveram mais de 2000 adultos saudáveis com 65 ou mais anos de idade e com 60 ou mais anos de idade, respetivamente. Dor no local de injeção (42,6%), mialgias (23,8%), dor de cabeça (17,3%) e mal-estar (15,6%), foram as reações adversas mais frequentemente notificadas, tendo sido maioritariamente reportadas como leves a moderadas, bem como resolvidas até três dias após a administração da vacina. As reações adversas relatadas por indivíduos que receberam a vacina Efluelda® foram semelhantes às associadas à vacina quadrivalente SD. No primeiro ensaio clínico multicêntrico randomizado, realizado em indivíduos saudáveis com 65 e mais anos de idade acima referido (QHD00013), no qual compararam a segurança da vacina quadrivalente HD com a vacina trivalente HD, os autores encontraram perfis de segurança semelhantes entre as duas vacinas (30). Encontraram também uma resposta imunitária da vacina quadrivalente HD não inferior à SD para as estirpes comuns e uma resposta superior para as estirpes do vírus Influenza B (24). O segundo ensaio clínico de fase III realizado em adultos saudáveis com 60 e mais anos de idade (QHD00011), mostrou que a frequência das reações adversas foi maior em indivíduos com idades entre 60 e 64 anos, quando comparada com as observadas para participantes com mais do que 65 anos. Quando comparada com a vacina SD, a reatogenicidade à vacina Efluelda® foi superior, embora a intensidade desta tenha sido semelhante. Os dados de imunogenicidade indicaram superioridade da vacina HD quando comparada com a SD no grupo dos adultos com idade superior ou igual a 60 anos (31).
- A administração conjunta da vacina Efluelda® e da vacina mRNA COVID-19 induziu reações adversas locais e sistémicas semelhantes às reportadas pelos indivíduos aos quais terá sido injetada apenas a dose reforço da vacina mRNA COVID-19.

### 5.3. Impacto da intervenção

- A questão do impacto da vacinação contra a gripe na saúde dos mais vulneráveis tem preocupado os investigadores, uma vez que, fruto da efetividade vacinal variável nas diferentes épocas de gripe, mesmo com programas de vacinação que garantem boa cobertura vacinal, ainda prevalece um impacto considerável da doença na saúde da população. Diferentes estratégias vacinais têm sido estudadas, com o objetivo de avaliar a que tem melhor custo-efetividade, nomeadamente as que consideram a utilização de vacinas diferentes num mesmo grupo etário assim como as que consideram a vacinação em diferentes grupos etários, ponderando os seus benefícios indiretos. Num estudo realizado em diferentes países europeus, nomeadamente em Inglaterra, França, Irlanda, Holanda, Portugal, Espanha e Escócia, os investigadores procuraram avaliar o impacto na saúde e o impacto económico de diferentes estratégias de vacinação. Procuraram comparar uma estratégia de vacinação com uma vacina trivalente inativada SD com a utilização de vacinas alternativas em pessoas com 65 e mais anos de idade (HD ou adjuvada), com a vacinação da população pediátrica (4-16 anos) ou com uma combinação de ambas. Os resultados encontrados com os modelos matemáticos aplicados indicaram que, dependendo do preço das vacinas, e considerando os efeitos diretos e indiretos das diferentes estratégias, se obteriam mais ganhos em saúde com uma combinação da utilização de uma vacina HD ou adjuvada nos idosos concomitantemente com a vacinação universal da população pediátrica (32).
- Com o mesmo objetivo de melhorar a proteção dos mais idosos e assim reduzir as complicações da gripe, várias vacinas alternativas estão disponíveis para além da vacina HD, nomeadamente as vacinas com adjuvante e as vacinas recombinantes. As avaliações económicas que são efetuadas com a utilização de cada uma daquelas alternativas e que se baseiam em dados de ensaios clínicos randomizados e em estudos de efetividade, indicam que as vacinas HD e as vacinas com adjuvante são custo-efetivas por comparação com as vacinas SD, mas que diferenças nas estimativas de efetividade relativa e no preço de aquisição das vacinas podem induzir diferenças nas estimativas do custo-efetividade (33).
- Considerando que a vacina quadrivalente HD é recomendada na Alemanha para as pessoas com 60 ou mais anos de idade desde 2021, foi realizado um estudo com o objetivo de comparar o impacto económico da vacinação daquela população com a vacina HD *versus* a SD. Os autores concluíram que, apesar de o número de infeções evitadas com a utilização da vacina HD ser considerável, esse ganho em saúde teria um custo muito superior ao da utilização da vacina SD. Os dados apurados indicaram ainda que com um aumento da cobertura vacinal com a vacina SD, evitar-se-iam mais infeções do que com a vacina HD e ainda se evitaria uma despesa considerável em saúde (34).
- Na Holanda, a vacina quadrivalente é recomendada para a população com 60 ou mais anos de idade desde a época 2019/2020. Procurando avaliar o custo-efetividade da utilização da vacina quadrivalente SD naquela população em substituição da vacina trivalente SD durante oito épocas sucessivas, os autores concluíram que, mesmo com essa alteração, continuariam a ocorrer anualmente centenas de hospitalizações por doença respiratória associada à gripe (35).

- Considerando que é possível melhorar ainda mais o impacto da vacinação, a alteração da estratégia de vacinação utilizando a vacina HD no mesmo grupo etário, poderia contribuir para aumentar a efetividade vacinal e reduzir as hospitalizações. Num estudo publicado em 2023, os autores estimaram o potencial impacto da utilização da vacina HD, em termos de número de hospitalizações evitadas na população holandesa com 60 ou mais anos de idade e respetivos custos evitados. Os resultados obtidos sugeriram que a vacinação daquele grupo populacional com a vacina HD evitaria 220 hospitalizações em pessoas com 60 ou mais anos de idade, o que se traduziria numa poupança de cerca de 1,22 milhões de euros (36).
- Utilizando um modelo de impacto orçamental, foi realizado nos EUA um estudo económico com o objetivo de estimar o impacto na saúde e em termos económicos da utilização de uma vacina trivalente HD na população com 65 ou mais anos de idade, durante o período 2010-2019, por comparação com a utilização de diferentes vacinas (trivalente SD, quadrivalente SD, quadrivalente em cultura de células e trivalente com adjuvante). Os resultados do estudo indicaram que com a utilização da vacina trivalente HD durante um período de 9 anos, se evitariam 1,33 milhões de casos de gripe, 770 mil consultas médicas, 40 mil idas ao serviço de urgência, 520 mil hospitalizações e cerca de 74 mil óbitos, resultando numa poupança de 4,6 mil milhões de dólares (37).
  - Uma análise de custo-utilidade, comparando a utilização da vacina quadrivalente HD com a vacina quadrivalente SD na população com 60 ou mais anos de idade, foi realizado na Bélgica, Finlândia e Portugal, utilizando como *outcome* casos de gripe, consultas de medicina geral e familiar, visitas ao serviço de urgência, hospitalizações e morte. Os autores concluíram que a utilização da vacina HD, para além de ser custo-efetiva, resultava, em todos os países incluídos no estudo, numa redução economicamente expressiva em todos os *outcomes* estudados (38).
  - Com o objetivo de avaliar o benefício em termos de saúde pública da utilização da vacina quadrivalente HD na população portuguesa com mais de 65 anos, em alternativa à vacina SD, foi utilizado um modelo de custo-efetividade no qual os autores comparam o peso da gripe em dois grupos, um vacinado com a vacina HD e outro com a vacina SD, estimando um conjunto de eventos relacionados com a infeção, desde a ocorrência de gripe até ao óbito. Os autores consideraram que, apesar das limitações do estudo decorrentes da variabilidade do impacto da gripe em diferentes épocas sazonais, uma mudança para a vacina HD na população com 65 e mais anos de idade poderia contribuir para reduzir o excesso de mortalidade e também o consumo de recursos de saúde (39).
  - Num estudo económico da utilização da vacina quadrivalente HD em adultos com 65 ou mais anos de idade, efetuado pelo Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa para a Sanofi, os autores estimaram a relação custo-utilidade, custo-efetividade e o impacto orçamental da utilização daquela vacina, considerando a incidência de síndrome gripal, o consumo de consultas de medicina geral e familiar, os episódios de urgência, os internamentos hospitalares e os óbitos. Considerando as hospitalizações por gripe, os autores concluíram que a vacinação da população com 65 e mais anos de idade estaria associada a um rácio de custo-efetividade incremental (ICER) de 11.140 euros por ano de vida e um rácio de custo-utilidade incremental (ICUR) de 17.689 euro por ano

de vida ajustado pela qualidade (QALY), enquanto a opção de vacinação apenas do grupo com 75 e mais anos de idade teria um ICER de 5 816 euros por ano de vida e um ICUR de 9 528 euros por QALY (40).

## 6. A equidade

- O maior custo das vacinas HD, a ser comprovado o seu benefício face a outras vacinas contra gripe, levanta considerações de justiça no sentido em que o rendimento individual não seja um bloqueio a acesso, levando a necessidades de pagamento integral por parte do Sistema de Saúde ou comparticipação parcial, nomeadamente com foco em populações mais vulneráveis.
- Adicionalmente, as preocupações de equidade são também expressas no cuidado de análise rigorosa de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício para que outras intervenções em saúde com parâmetros mais favoráveis não sejam prejudicadas face ao investimento adicional em vacinas HD comparativamente a outras vacinas SD, nomeadamente a vacina quadrivalente.
- É evidente que a decisão pela gratuitidade da vacina HD para as pessoas mais idosas, independentemente do contexto em que se encontrem inseridas, geraria mais equidade, uma vez que, na atual situação, só têm acesso àquela vacina as pessoas residentes em ERPI e pessoas com disponibilidade económica para a custear.

## RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

- O *Standing Committee on Vaccination* (STIKO) da Alemanha, nas suas recomendações para 2023, considera que, devido a uma pequena, mas significativa, superioridade na eficácia vacinal em pessoas mais idosas, deve ser administrada a vacina quadrivalente HD a pessoas com 60 ou mais anos de idade (41).
- O Comité para a Transparência da Alta Autoridade de Saúde de França, num documento publicado em junho de 2020, reconhece o benefício clínico da vacina quadrivalente HD na prevenção da gripe em pessoas com 65 ou mais anos de idade mas na ausência de estudos de eficácia comparativa entre a vacina quadrivalente HD e a vacina quadrivalente SD, considerou não haver vantagem clínica demonstrada com a vacinação com a vacina HD em pessoas daquele grupo etário (42).
- Os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), nas recomendações publicadas para a época 2023-2024, considera que a vacina quadrivalente HD, licenciada nos EUA desde 2020, pode ser utilizada em pessoas com 65 ou mais anos de idade, em igualdade de circunstâncias com as outras vacinas contra a gripe disponíveis para aquele grupo etário, na medida em que existem poucos estudos comparativos entre si, nos quais nenhuma das vacinas aparenta ser consistentemente superior às demais (43).
- O *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI), nas recomendações referentes à época 2023-2024, considera que a vacina quadrivalente HD é uma das vacinas indicadas para a população com 65 ou mais anos de idade, e não a diferencia

em relação à vacina adjuvada, por reconhecer demasiada incerteza na evidência disponível à data (44).

- O *Australian Technical Advisory Group on Immunisation*, nas suas recomendações de vacinação contra a gripe para 2023, publicadas em março de 2023, considerou não existir preferência, no grupo das pessoas com 65 ou mais anos de idade, entre a administração de uma vacina HD ou a vacina adjuvada de dosagem estandardizada (45), ainda que só a vacina adjuvada seja disponibilizada gratuitamente a determinadas populações.
- O *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) do Canadá, nas suas recomendações para a vacinação contra a gripe sazonal para 2023-2024, separou as recomendações ao nível individual e ao nível programático. Assim, para as pessoas com 65 ou mais anos de idade, e ao nível individual existe uma indicação preferencial para a utilização da vacina HD sobre a vacina SD, uma vez que a carga do vírus influenza A(H3N2) é considerável e existe boa evidência de melhor proteção conferida pela vacina trivalente de elevada dosagem quando comparada com a vacina trivalente SD, não havendo recomendações adicionais referentes à utilização de outras vacinas- Consideram, por outro lado, que ao nível programático e em termos de saúde pública, qualquer das vacinas disponíveis para aquele grupo etário pode ser utilizada, uma vez que não existe evidência suficiente sobre o valor incremental das diferentes vacinas, que permita fazer uma recomendação preferencial de uma das vacinas disponíveis em detrimento de outra (46).

## CONCLUSÕES

- Apesar da relativa escassez de dados nacionais sobre a magnitude e transcendência do impacto da gripe na saúde da população, no sistema de saúde e na economia, os dados internacionais apontam para que o risco de hospitalização e morte por gripe ou por patologias associadas, está subavaliado, mas aumenta com a idade.
- Independentemente dessa escassez de dados, a disrupção que a gripe e as infeções respiratórias provocam anualmente no sistema de saúde, tanto ao nível dos cuidados de saúde primários, como hospitalares, é amplamente reconhecida.
- O problema da senescência do sistema imunitário nas pessoas mais idosas compromete o grau de proteção que as vacinas contra a gripe em uso em Portugal conferem a este grupo populacional, bem como a outros grupos mais vulneráveis.
- Existem alternativas de vacinação com o objetivo de minimizar este problema, que vão desde a utilização de outras vacinas contra a gripe (exemplos: HD, adjuvada, recombinantes) à vacinação de outros grupos etários, como as crianças, colhendo, assim, benefícios indiretos para os mais idosos.
- Há estudos na literatura que apontam para um benefício acrescido da vacina HD na população mais idosa, se bem que a maioria dos ensaios clínicos randomizados tenham sido realizados com a vacina trivalente HD. Mesmo considerando que é possível extrapolar os resultados dos estudos efetuados com a vacina trivalente HD para a vacina quadrivalente HD, considera-se prudente aguardar pelos resultados de estudos de maior dimensão, específicos com esta vacina, em curso na Dinamarca e em Espanha, que permitirão uma análise desagregada por grupos etários mais

robusta. As limitações na interpretação dos resultados dos estudos de efetividade vacinal comparativa disponíveis foram devidamente realçadas, aconselhando cuidado na sua interpretação.

- Será especialmente importante um detalhe maior no potencial impacto da vacina quadrivalente HD em diferentes grupos etários acima dos 60 anos.
- Por outro lado, grande parte dos estudos de impacto económico da utilização da vacina HD consideram ser de primordial importância o custo daquelas vacinas, o qual condiciona o seu custo-efetividade. A vacina quadrivalente HD é uma vacina segura e eficaz, cuja recomendação ao nível individual não levanta nenhuma reserva à CTVC.
- Relevamos no entanto o facto de que as recomendações internacionais para uma utilização preferencial da vacina quadrivalente HD de modo universal em grupos etários mais avançados não são unânimes nem inequívocas.

Tendo em conta estas considerações, a CTVC recomenda:

1. A manutenção e priorização do uso da vacina quadrivalente HD em pessoas residentes em ERPI, iniciada na época 2022/2023;
2. O acompanhamento dos resultados dos ensaios clínicos randomizados internacionais e outros estudos de grande dimensão atualmente em curso;
3. A monitorização e avaliação dos resultados da administração da vacina HD em pessoas residentes em ERPI, nas épocas 2022/2023 e 2023/2024, cujos dados não estavam disponíveis na data de conclusão deste parecer;
4. A realização de outro tipo de estudos em Portugal que permitam uma melhor avaliação do impacto da vacina HD, de forma a orientar uma eventual revisão das recomendações para o futuro.

A CTVC continuará a acompanhar a publicação de evidência científica de estudos que permitam, com mais segurança e robustez, avaliar o impacto na saúde da população da utilização das vacinas HD contra a gripe sazonal em grupos populacionais de maior risco de doença grave e morte, bem como da utilização de outras vacinas ou de estratégias vacinais complementares, que permitam alcançar mais ganhos em saúde.

Lisboa, 29 de Fevereiro de 2024

*A Comissão Técnica de Vacinação contra a COVID-19 (CTVC): Ana Maria Correia, António Sarmento, Bernardo Gomes, Diana Costa, Diana Moreira, Helena Florindo, Luís Graça, Luisa Rocha, Manuel do Carmo Gomes, Maria de Fátima Ventura, Maria de Lurdes Silva, Nuno Marques, Raquel Guiomar, Susana Teixeira, Teresa Fernandes.*

*O presente parecer teve a votação favorável de 11 membros efetivos.*

## Referências

1. Direção Geral da Saúde. “Despacho n.º 023/2022 de 29 de novembro da Diretora-Geral da Saúde” (2022), <https://www.dgs.pt/a-direccao-geral-da-saude/comunicados-e-despachos-do-director-geral/despacho-n-0232022-de-29112022.aspx>
2. Louise E. Lansbury, Caroline S. Brown, Jonathan S. Nguyen-Van-Tam. Influenza in long-term care facilities. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017; 11:356-366
3. Patience Moyo, Andrew R. Zullo, Kevin W. McConeghy, et al. Risk factors for pneumonia and influenza hospitalizations in long-term care facility residents: a retrospective cohort study. *BMC Geriatrics* (2020) 20:47
4. Christopher A. Czaja, Lisa Miller, Nisha Alden, et al. Age-Related Differences in Hospitalization Rates, Clinical Presentation, and Outcomes Among Older Adults Hospitalized With Influenza-U.S. Influenza Hospitalization Surveillance Network (FluSurv-NET). *Open Forum Infect. Dis*. 2019 Jul 1;6(7): ofz225. doi: 10.1093/ofid/ofz225
5. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet* 2018 March 31; 391(10127): 1285-1300
6. Guidance on an adapted evidence to recommendation process for National Immunization Technical Advisory Groups. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
7. Organização Mundial da Saúde (OMS). Influenza <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza>, 3 October 2023
8. Rodrigues E, Machado A, Silva S, Nunes B. Excess pneumonia and influenza hospitalizations associated with influenza epidemics in Portugal from season 1998/1999 to 2014/2015. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(1):153-60
9. Froes F, et al. Excess hospitalizations and mortality associated with seasonal influenza in Portugal, 2008-2018. *BMC Infectious Diseases* (2022) 22:726
10. Programa Nacional de Vigilância da Gripe. Relatório da época 2022/2023, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, outubro 2023. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/8728>
11. World Health Organization (WHO). Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 47:461-76
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States – An overview of vaccination recommendations for influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2023
13. Direção-Geral da Saúde. Campanha de Vacinação Sazonal contra a Gripe: Outono-Inverno 2023-2024. Norma 006/2023 de 26/9/2023
14. Caldera F, Mercer M, Samson SI, Pitt JM, Hayney MS. Influenza vaccination in immunocompromised populations: Strategies to improve immunogenicity. *Vaccine*, Vol 39, Supplement 1, 15 March 2021, Pages A15-A23.

15. Butler AM, Layton JB, Dharnidharka VR, et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccine Among Patients Treated by Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2020 January; 75(1):72-83.
16. Khoury D.S., Schlub T.E., Cromer D, et al. Correlates of Protection, Thresholds of Protection, and Immunobridging among Persons with SARS-CoV-2 Infection. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 29, n.º 2, February 2023
17. Lewis NM, Chung JR, Uyeki TM, et al. Interpretation of Relative Efficacy and Effectiveness for Influenza Vaccines. *Clinical Infectious Diseases*, 2022;75 (1 July). Published online 7 december 2021
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory confirmed Influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2020
19. Simonsen L, Taylor R J, Viboud C, Miller M A, Jackson L A. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:658-66
20. Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Larsen CS, Claggett BL, Solomon SD, Landray MJ, Gislason GH, Køber L, Jensen JUS, Sivapalan P, Vestergaard LS, Valentiner-Branth P, Krause TG, Biering-Sørensen T. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *New England Journal of Medicine* Evid 2023; 2(2)
21. Vardeny O, Kim K, Udell J.A., et al. Effect of High-Dose Trivalent Versus tandard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2021;325(1):39-49
22. Hedge S.M., Claggett B., Udell J.A., et al. Temporal Association Among Influenza-Like Illne, Cardiovascular Events, and Vaccine Dose in Patients With High-Risk Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):2331284
23. DiazGranados C.A., Dunning A.J., Kimmel M, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in older Adults. *N Engl J Med* 2014; 371:635-45
24. Gravenstein S, Davidon H.E., Taljaard M, et al. Comparative effectiveness of hig-doe veru tandard-doe influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:738-46
25. DiazGranados C.A., Robertson C.A., Talbot H.K., et al. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vacines. *Vaccine* 33 (2015) 4988-4993
26. Robison, S G, Thomas A R. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine* 36 (2018) 6683-6687
27. Jason K.H. Lee, Gary K.L. Lam, Thomas Shin, Sandrine I. Samson, David P. Greenberg , Ayman Chit. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, Volume 39, Supplement 1, 15 March 2021

28. Jason K.H. Lee, Gary K.L. Lam, J. Kevin Yin, Matthew M. Loiacono, Sandrine I. Samson F. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine*: X 14 (2023) 100327
29. Belongia, E A, Simpson M D, King J P, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016;16:942-51
30. Chang L-J, Meng Y, Janoszyk H, et al. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent vaccine in adults >65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 37 (2019) 5825-5834
31. Pepin S, Nicolas J-F, Szymanski H, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine in healthy people ages 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2021, vol. 17, n.º 12, 5475-5486
32. Sandmann F. G., van Leeuwen E, Bernard-Stoecklin S, et al. Health and economic impact of seasonal influenza mass vaccination strategies in European settings: A mathematical modelling and cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 40 (2022) 1306-1315
33. Postma M, Fisman D, Giglio N, et al. Real-World Evidence in Cost-Effectiveness Analysis of Enhanced Influenza Vaccines in Adults ≥65 Years of Age: Literature Review and Expert Opinion. *Vaccines* 2023, 11, 1089
34. Kathrin Pahmeier, Christian Speckemeier, Silke Neusser, Jürgen Wasem, Janine Biermann-Stallwitz. Vaccinating the German Population Aged 60 Years and Over with a Quadrivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccine Compared to Standard-Dose Vaccines: A Transmission and Budget Impact Model. *Pharmacoeconomics* 2023 Jul 11. doi: 10.1007/s40273-023-01299-y
35. Zeevat F, Crépey P, Dolk FCK, Postma AJ, Breeveld-Dwarkasing VNA, Postma MJ. Cost-effectiveness of quadrivalent versus trivalent influenza vaccination in the Dutch national influenza prevention program. *Value Health*, 2021;24(1)
36. Zeevat F, Wilshut JC, Boersma C, Postma MJ. Reducing Hospital Capacity Needs for Seasonal Respiratory Infections: The Case of Switching to High-Dose Influenza Vaccine for Dutch Older Adults. *Value Health*, 2023; 26(4):461-464
37. Net P, Colrat F, Costa MN, Bianic F, Thommes E, Alvarez FP. Estimating public health and economic benefits along 10 years of Fluzone High Dose in the United States. *Vaccina* 39 (2021) A56-A69
38. Alvarez FP, Chevalier P, Borms M, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination with a high dose quadrivalent vaccine of the elderly population in Belgium, Finland and Portugal. *Journal of Medical Economics*. 2023, Vol. 26, n.º 1, 710-719
39. Margarida Borges, Ricardo Lopes, Hélène Bricout, et al. Public health benefit of switching to high dose quadrivalent vaccine for influenza seasonal vaccination in Portuguese elderly population. Presented at Virtual ISPOR Europe 2021, 30 November-3 December 2021
40. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa. Estudo de avaliação económica e de impacto orçamental da utilização de Efluelda em adultos com 65 e mais anos. Estudo realizado para Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. 16 de julho de 2021. Documento confidencial

41. Standing Committee on Vaccination (STIKO). Epidemiologisches Bulletin 4/2023 (2023)
42. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee, Efluelda - Summary, 20 June 2020
43. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports / Vol. 72 / No. 2 August 25, 2023
44. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI advice on influenza vaccines for the 2023/2024 influenza season
45. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2023. [https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-06/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2023\\_0.pdf](https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-06/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2023_0.pdf)
46. Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization, Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2023-2024. May, 2023